Année 1914 — N° —

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

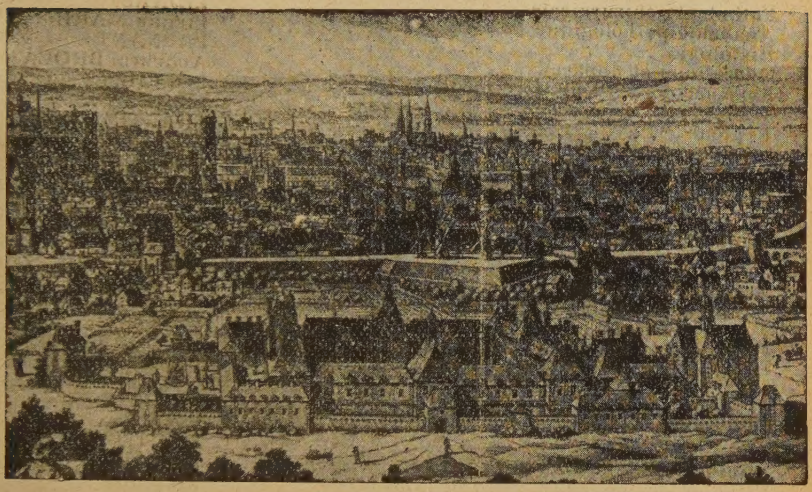
(MENTION MÉDECINE)

288

PAR

Gabriel-Michel NOWICKI

Né à Katta-Kourgan (Russie), le 24 mars 1884



PARALYSIE GÉNÉRALE PRÉCOCE

TROIS ANS APRÈS UN CHANCRE

TRAITÉ PAR LE 606

Président : M. Ernest GAUCHER, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, Éditeurs

15, Rue Racine (VIe)

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER DEBOVE
Clinique médicale	LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUCHER

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine
Président de l'Association générale
des Médecins de France
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui m'a fait le très grand honneur de vouloir bien accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ

PARALYSIE GÉNÉRALE PRÉCOCE

TROIS ANS APRÈS UN CHANCRE

TRAITÉ PAR LE 606

INTRODUCTION

Depuis bientôt cinq années que le dioxy-diamino-arsénobenzol a été introduit dans la thérapeutique antisyphilitique on a pu se faire, à un certain degré, tout au moins, une opinion quant à son action immédiate sur les accidents syphilitiques, sur les accidents à court terme, pourrait-on dire, de la syphilis.

Il est par contre malaisé de connaître les résultats éloignés. Nous n'avons pas encore pu suivre les malades soumis au traitement par le salvarsan assez longtemps pour savoir si les conséquences lointaines de la syphilis, si en particulier les accidents para-syphilitiques sont influencés en bien ou en mal, quant à leur apparition, par la médication arsenicale anti-spécifique d'Ehrlich.

Toutefois, il est à noter que plus nous nous éloi-

gnons du début de l'emploi du 606, et plus nous sommes à même de recueillir des faits propres à nous renseigner, au moins dans une certaine mesure sur cet ordre de choses.

Nous avons étudié à ce point de vue, dans le service de notre maître, M. le professeur Gaucher — que nous remercions de nous avoir fourni le sujet de cette thèse — un malade, syphilitique jeune, traité par le salvarsan et qui a présenté d'une façon particulièrement précoce les symptômes d'une paralysie générale aujourd'hui confirmée.

Cette observation a suggéré à M. le professeur Gaucher et à nous-même un certain nombre de considérations sur le rôle que le salvarsan a pu jouer dans l'apparition précoce de la méningo-encéphalite chronique dont notre malade est atteint.

Dans ce travail, nous nous proposons de faire valoir un certain nombre d'arguments qui rendent, non pas — sans doute — certaine, mais peut-être vraisemblable, l'action préparatoire et favorisante du salvarsan dans l'apparition précoce des accidents parasyphilitiques, son rôle probable dans l'éclosion des lésions de méningo-encéphalite diffuse.

Nous envisageons successivement l'action toxique de l'arsénobenzol, la ressemblance de cette action toxique, tant au point de vue clinique qu'anatomo-pathologique, avec l'action toxique habituelle de l'arsenic. Enfin, à propos de notre observation,

nous discuterons, s'il n'y a pas lieu, en présence de manifestations de paralysie générale aussi prompte, d'accorder au salvarsan une part indirecte dans cette évolution exceptionnellement rapide de la paralysie générale progressive.

CHAPITRE PREMIER

TOXICITÉ INDISCUTABLE DE L'ARSÉNO-BENZOL

Quelque opinion que l'on professe sur les qualités thérapeutiques du salvarsan, il semble impossible de ne pas reconnaître à ce médicament une action s'exerçant entre autres sur le système nerveux, qui paraît bien être d'ordre toxique, quoiqu'on ait tenté d'en fournir d'autres explications.

Tout d'abord, comme l'a démontré Finger (1) et comme l'ont admis un très grand nombre d'observateurs après lui, les accidents nerveux au cours de la syphilis, et en particulier les paralysies des nerfs craniens, sont devenus beaucoup plus fréquents depuis l'introduction de l'arséno-benzol dans la thérapeutique.

Certes, Riehl (2), Werther (3), Bénario (4), ont

1. Finger, *Accidents graves chez des malades traités par le salvarsan* (*Bul. Klin. Woche.*, 1911, n° 18).

2. Riehl, *Remarques sur la discussion du 606* (*Wien. Klin. Woche.*, 1910, n° 50).

3. Werther, *Des récidives nerveuses après le salvarsan et du traitement abortif de la syphilis* (*Munch. Med. Woche* 1911., p. 505.

4. Benario, *les Variations dans les symptômes au cours de la syphilis nerveuse*.

soutenu des opinions opposées et ont essayé d'expliquer par l'action de la syphilis seule ces manifestations du côté du système nerveux. Ehrlich a défendu cette opinion, ainsi que. sous une forme un peu différente, toutefois, MM. Desneux et Dujardin (1) M. Ravaut (2) et beaucoup d'autres encore.

MM. Desneux et Dujardin reconnaissent cependant la fréquence plus grande des complications nerveuses de la syphilis depuis l'emploi du 606, quitte à se demander s'il ne s'est pas produit une déviation dans l'évolution de la syphilis, autrement dit si quelques foyers, particulièrement bien protégés, de spirochètes ne se remettaient pas brusquement en activité et ne réagissaient pas sur l'ensemble de l'organisme comme sur un organisme toujours indemne de syphilis.

Spiethoff (3), partage le point de vue de Finger et attribue au 606 la multiplication des neurorécidives. Alexandre Renault (4) pense qu'il semble résulter

---

1. Desneux, *Accidents nerveux (neurorécidives) observés chez des syphilitiques après traitement par l'arséno-benzol.* (Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles., 8 avril 1911).

Desneux et Dujardin, *A propos du traitement de lavement par le 606.* (Soc. clin. des Hôp. de Bruxelles., 10 juin 1911).

Desneux et Dujardin, *les Neurorécidives après le traitement de la syphilis par le salvarsan* (Münch. Med Woche 1911., n° 13).

2. Ravaut, *606 et Mercure.* (*Trib. médicale* oct. 1911., n° 10). Ravaut et Cain, *les Accidents et les contre-indications du 606.* (*Journal med. français.*, 15 oct. 1911).

3. Spiethoff, *Salvarsan et syphilis nerveuse* (*Münch. med. Woch.*, 1912, p. 1086).

4. Renault Alexandre, Soc. méd. des Hôp., janvier 1912, n° 1.

d'une statistique portant sur 100 syphiliques que les accidents neurotropiques observés à la période secondaire sont dûs au Salvarsan et que leur fréquence est en rapport avec les doses élevées du médicament.

Une théorie plus intéressante pour l'explication des accidents nerveux survenant au cours du traitement par le salvarsan est celle défendue par Géronne et Gutmann (1) et dont nous trouvons l'exposition dans le travail de M. Astié (2). Ils admettent que le 606 n'est pas toxique au point de produire la dégénérescence des nerfs, mais qu'il a cependant une action neurotropique évidente, capable d'altérer légèrement le système nerveux.

Or, la syphilis aimant les lieux de moindre résistance, il n'est donc pas étonnant que ces lésions nerveuses légères soient un point d'appel pour le virus syphilitique. Ces lésions seront d'ordre inflammatoire et pourront guérir par un traitement prolongé. Il s'agit donc de ce que Géronne et Guttmann appellent une « *syphilis traumatique* « (Astié). Dans cette théorie, il est à remarquer et à retenir que les auteurs reconnaissent l'action toxique du 606 sur le système nerveux.

---

1. Géronne et Guttmann. *La neurotropie du salvarsan* (*Berlin. Klin. Woch.*, 1911, n° 11).

2. Astié. *Complications nerveuses dans le traitement de la syphilis par le 606.* Thèse de Bordeaux, 1912, n° 50.

» Très voisine de la théorie précédente est l'explication de MM. Sicard, Bizard et Guttmann (1) qui déclarent qu'on ne peut attribuer les accidents nerveux de la syphilis traitée par le 606 à la seule évolution naturelle de la syphilis, indépendamment de toute responsabilité médicamenteuse.

» Il ne s'agit pour eux ni de neuro-récidives, ni de neurites ; le méningotropisme cranien est seul responsable de ce branle-bas nerveux. Pour expliquer ces poussées méningo-nerveuses craniennes après les injections du 606, ils rappellent les théories que nous avons déjà indiquées en partie, à savoir :

1° Refoulement vers les centres nerveux du trépomène chassé brutalement du tissu cutané ou muqueux;

2° *Action toxique* légère du 606 sur les nerfs craniens et à la faveur de ce *locus minoris resistantiæ* la fixation locale du virus syphilitique, etc. (Astié).

Ici encore est à retenir l'attribution par les auteurs au 606 d'une action toxique et d'une action toxique *méningée*.

M. Astié qui rapporte ces faits et ces opinions dans sa thèse, considère que ces opinions sont exagérées et rend la syphilis seule responsable. Mais encore

---

1. Sicard et Bizard, *606 et Neurotropisme d'alarme*. (*Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 27 oct. 1911, n° 29).

Sicard, Bizard et Guttmann, *Neurotropie du salvarsan* (*Bull. Soc. med. des hôp. de Paris*, 27 juillet 1911).

dans ses conclusions reconnaît-il au 606 une certaine toxicité et une certaine responsabilité dans les accidents signalés.

Pour expliquer les accidents toxiques dus au salvarsan, on a aussi incriminé son mode de préparation. Émery (1), en particulier, attribue à l'eau utilisée pour la préparation du produit les phénomènes d'intoxication. Cette explication n'a pas certainement la valeur que l'on serait tenté de lui attribuer, car, selon l'opinion de M. le professeur Gaucher, on a vu survenir très souvent des manifestations toxiques avec une eau dans laquelle l'analyse chimique n'a pu révéler la moindre trace de produits dangereux, en particulier de plomb que l'on a incriminé.

On peut évidemment soutenir que l'imperfection des procédés d'analyse empêche seule la découverte des agents toxiques qui se trouvent en quantité trop faible. Cette explication, en plus de ce qu'elle a le grave défaut de n'être pas vérifiable, laisse supposer que les impuretés de l'eau, puisqu'elles sont en quantité quasi-impondérable, agissent comme des catalyseurs vis-à-vis de l'arsénobenzol qu'elles transformeraient en un composé toxique. Personne n'a jamais apporté la preuve de ce mystérieux travail. Mais il y a au contraire de sérieuses raisons de croire qu'il n'en est rien : un catalyseur, un ferment, qui agi-

1. Émery, *Du rôle pathogène des impuretés minérales de l'eau distillée*. Soc. de syph., 6 juin 1912.

rait par sa seule présence et serait en quantité infime, aurait besoin pour altérer la quantité comparativement considérable de salvarsan soumise à son action d'un temps assez long, bien plus long que les quelques minutes nécessaires à la préparation et à l'injection de la solution d'arsénobenzol.

L'insuffisance de l'alcalinisation sodique a été également invoquée par M. Milian, pour expliquer les accidents qu'il a classés sous le nom de « crises nitritoïdes ». Il lui attribue une augmentation de la viscosité du sang, parfois durable, avec coagulation sanguine en masse, congestion de tous les organes, crises convulsives, coma, mort.

Les partisans très convaincus de l'excellence du 606 n'ont pas eux-mêmes considéré cette explication de l'insuffisance d'alcalinité comme pouvant rendre compte de tous les cas.

« Or, s'il est actuellement démontré qu'un défaut de dosage de la soude peut déterminer assez fréquemment des accidents congestifs d'importance et de gravité très inégales, il est non moins certain qu'un dosage méticuleux et rigoureusement exact de l'alcalinisation, ne met pas absolument à l'abri de ces accidents (1) ».

Il nous semble donc difficile, dans ces conditions, de ne pas admettre que le 606 possède une action

1. Émery et Bourdier, *Résultats actuels de la salvarsanothérapie*, Paris, 1912, p. 37.

toxique certaine qu'il tient vraisemblablement de sa composante arsenicale, comme l'indique la ressemblance avec ce qu'on voit dans les intoxications arsenicales banales et avec MM. Ravaut et Cain (1), nous concluerons ce chapitre en faisant remarquer que l'« injection de 606 est loin d'être inoffensive. Introduit dans la circulation, pour éviter les réactions locales qui suivent son injection intramusculaire, le 606 détermine des manifestations générales souvent très violentes qui ont pu faire craindre pour la vie du malade qui, dans quelques cas même, ont entraîné la mort ».

Les auteurs invoquent ensuite, pour certains cas, des erreurs de technique, mais reconnaissent qu'il y a des effets purement toxiques du 606.

« Il faut, écrivent-ils, reconnaître l'effet toxique du 606 dans un certain nombre de troubles...

» Quelques observations semblent prouver que le 606 exerce une action hémorragipare. Nous avons constaté après une seconde injection intraveineuse une hématurie...

» Les accidents qui frappent avec une fréquence singulière le système nerveux et les appareils oculaire et auditif, ont largement contribué à faire mettre en doute l'innocuité absolue du 606. »

---

1. Ravaut et Cain, *Journal médical français*, 15 oct. 1911.

Les cas de paralysies,et presque exclusivement de paralysies des nerfs craniens, se sont multipliés depuis que le salvarsan est employé dans la thérapeutique antisyphilitique.

Et les auteurs reconnaissent aussi que contrairement à ce qu'on a dit, « il est cependant des cas où les accidents secondaires à l'injection n'ont nullement rétrocédé après une nouvelle injection ou après un traitement mercuriel. »

« Finger notamment, écrivent-ils, a attiré l'attention sur ces faits et publié une série de cas dans lesquels les neurorécidives ont résisté au 606 et au mercure. »

Il nous paraît donc acquis que, au moins dans certains cas, le salvarsan est toxique et qu'il a une certaine prédilection pour le système nerveux. Il nous faut maintenant montrer que le 606 agit ainsi parce qu'il contient de l'arsenic, pour cela nous allons comparer l'action connue de l'arsenic au cours des empoisonnements par exemple, et des intoxications arsenicales à celle du salvarsan.

CHAPITRE II

AFFINITÉ DE L'ARSENIC POUR LES CENTRES NERVEUX ET LÉSIONS DE L'INTOXICATION ARSENICALE BANALE

« L'anatomie pathologique des paralysies arsenicales, dit G. Brouardel dans sa thèse, est fort peu connue, ce qui est explicable par la rareté des cas de mort ; nous nous bornerons ici à donner les opinions des auteurs qui ont fait des recherches à ce sujet. » Pour sa contribution personnelle, G. Brouardel n'apporte que peu ou pas de précisions sur les lésions que détermine l'arsenic dans le système nerveux central et dans le système vasculaire qui l'irrigue. Mais de fait, mention à ce point de vue d'un assez grand nombre de travaux dus en particulier à Popow, à Silbermann, Sleuschen.

Popow (1) a constaté chez un homme, mort à la suite d'un empoisonnement aigu des lésions médullaires : les vaisseaux étaient dilatés, surtout les veines

1. Popow. *Ueber die Veranderungen du Rückenmark nuch Vergiftung mit Arsven-Blei-und Quecksilder. Virchow's Archiv, XCIII*, p. 351.

et remplis de globules rouges. Dans le voisinage du canal central, il nota un foyer sanglant et un exsudat avait traversé les tissus.

Scolozuboff (1), dans une étude sérieuse, mais ancienne, sur les localisations arsenicales dans l'organisme, écrit : « L'origine et la cause de cette paralysie sont encore inconnues, et j'ai pensé qu'il serait bon, pour résoudre cette question, de rechercher où se localisait la matière toxique dans l'empoisonnement arsenical. Dans ce but j'ai fait dans le laboratoire et sous la direction de M. le professeur Armand Gautier un certain nombre d'expériences sur les animaux pour déterminer dans quels tissus et à quelles doses se concentrait l'arsenic, qui, d'après les phénomènes d'atrophie musculaire, me paraissait devoir être surtout abondant dans les fibres contractiles. Je me suis bientôt convaincu que, loin de s'accumuler dans les muscles, l'arsenic n'y existait qu'en quantité très faible, mais qu'il était très abondant dans les *centres nerveux.*

» Mes expériences principales ont été faites sur des chiens, des lapins, des cobayes, des grenouilles.

» Le chien résiste à des doses considérables d'acide arsénieux. L'empoisonnement a été obtenu soit brusquement, grâce à des injections hypodermiques d'arsénite de soude titré, soit lentement en ajoutant

---

1. Scolozuboff, *Gaz. méd. de Paris*, 1875.

tous les jours cette substance à leurs aliments. Après la mort de l'animal, je recherchais et dosais l'arsenic dans le foie, les muscles, le cerveau, la moelle, par une méthode sûre qui sera décrite ailleurs. » (C'est la méthode de M. Gautier, que l'auteur a appliquée à ses recherches.)

L'auteur, comme résultat, vérifia que dans l'empoisonnement chronique « l'arsenic s'accumule dans les centres nerveux, où il existe à doses trente-six à trente-sept fois plus grandes que dans les muscles et près de quatre fois plus grande que dans le foie ».

« Les mêmes faits s'observent dans l'empoisonnement aigu. L'arsenic peut même, dans ce cas, ne se trouver quelquefois que dans le cerveau. » Et Scolozuboff conclut : « L'arsenic se localise donc dans les centres nerveux à la suite d'empoisonnements chroniques ou aigus. »

MM. Caillol de Poncy et Ch. Livon (1) concluent également à la localisation de l'arsenic dans le cerveau.

Les traités récents de toxicologie, celui de Lewin (2) en particulier, admettent comme une chose acquise la fixation de l'arsenic dans le cerveau et recommandent aux experts de l'y chercher.

Quand un sujet a succombé à une intoxication

---

1. Caillol de Poncy et Ch. Livon, *Localisation de l'arsenic dans le cerveau,* 1888 et *Gaz méd de Paris*, 1880, p. 237.

2. Lewin, *Traité de toxicologie*. Traduction Pouchet.

arsenicale aiguë, il y a un certain nombre de lésions que l'on retrouve d'une façon à peu près constante : ce sont les suffusions sanguines, en particulier le long du tube intestinal, l'augmentation du volume du foie, sa dégénérescence graisseuse avec foyers de nécrose, la congestion des reins et la dégénérescence granulo-graisseuse de l'épithélium de leurs tubes contournés. Le cœur présente une dégénérescence graisseuse très accentuée, la striation des fibres musculaires a disparu. Les poumons sont extrêmement congestionnés. Le système nerveux ne présente pas de très grosses lésions macroscopiques. mais l'analyse y fait découvrir l'arsenic.

En somme, congestion intense, suffusions sanguines, dégénérescence graisseuse des principaux organes, telles sont les lésions de l'empoisonnement arsenical aigu.

Si le sujet est soumis au contraire à l'intoxication chronique, on comprend que les lésions anatomo-pathologiques soient mal connues, car les autopsies sont rares, mais cliniquement, les manifestations nerveuses sont les plus importantes et montrent l'atteinte du système nerveux avant tout.

Au point de vue clinique, la symptomatologie de l'empoisonnement aigu correspond assez aux lésions anatomo-pathologiques. Dans la forme aiguë, on observe une sorte de choléra arsenical avec diarrhée, petitesse du pouls, lipothymie ; extrémités froides,

cyanose correspondant aux lésions cardiaques ; anurie correspondant aux lésions rénales. Dans les cas d'intoxication moins brutales, on observe des éruptions morbiliformes ou scarlatiniformes, quelquefois ortiées, fréquemment du purpura.

CHAPITRE III

TROUBLES GÉNÉRAUX ET LÉSIONS ANATOMIQUES DUS AU 606 LEUR RESSEMBLANCE AVEC L'INTOXICATION ARSENICALE

L'étude clinique et anatomo-pathologique des sujets qui ont succombé au cours d'un traitement par le salvarsan présente de grands rapports avec ce que vient de nous montrer l'intoxication arsenicale banale. Ces faits ont été déjà mis en lumière par Miskdjian. Encore est-il à remarquer que dans le cas du 606 il s'agit d'un arsenic organique relativement peu toxique à côté des composés minéraux et administré avec prudence, aussi n'observe-t-on pas un tableau clinique absolument identique à celui de l'empoisonnement criminel ou volontaire par l'arsenic. En outre, ce composé organique, peu stable, peut donner naissance à des produits de décomposition toxiques se formant au sein même de l'organisme. C'est ce que dit par exemple Lesser (1) « quand il

1. Lesser, *Accidents épileptiformes par le salvarsan* (*Berlin. klin. Woch.*, 1912, p. 592).

Miskdjian. *La mort par le 606*. Thèse Paris, 1912-1913, n° 418.

admet qu'il peut exceptionnellement apparaître sous l'influence du 606 des poisons d'une nature et d'une origine encore indéterminées. Ces poisons peuvent engendrer des troubles fonctionnels ou des altérations anatomiques d'une intensité très variable en rapport avec la quantité de produit toxique ». C'est par ces poisons spéciaux que Lesser explique les crises épileptiformes présentées par certains malades soumis au traitement par le salvarsan. Il leur attribue aussi certains accidents retardés des exanthèmes médicamenteux retardés en particulier.

Les accidents observés au cours du traitement par l'arsénobenzol sont en effet de plusieurs ordres.

Il en est tout d'abord qui ressemblent absolument à certaines manifestations toxiques de l'arsenic : ce sont des mélanodermies, des névrites périphériques signalées en particulier par Duhot de Bruxelles.

La réaction d'Herxheimer, qui constitue un des accidents fréquents et classés du 606, est un complexus symptomatique assez malaisé à définir et à expliquer ; d'une façon générale, on invoque l'hyperhémie, la dilatation vasculaire (c'est pourquoi on a préconisé l'emploi de l'adrénaline pour empêcher les accidents de se produire) pour l'expliquer, et on met ces modifications vasculaires sous la dépendance du tréponème excité mais non détruit par une dose insuffisante de 606 (Ehrlich).

Pour notre part, et avec notre maître, le professeur

Gaucher (Leçon clinique du 14 janvier 1914), nous pensons qu'il s'agit simplement d'intoxication arsenicale. En effet, M. Milian (1) déclare qu'il y a à côté de la réaction d'Herxheimer une réaction d'intolérance de l'organisme au 606 qu'il prétend en être différente, et il cite l'exemple d'un sujet non syphilitique qui reçut une injection de 606 et eut une fièvre, céphalée, vomissements, courbatures, et cette réaction d'intolérance « se répéta à chaque injection, malgré la répétition de la même dose, ou même malgré sa diminution » (p. 543).

Les éléments de diagnostic qu'il fournit entre la réaction de Herxheimer et la réaction d'intolérance ne nous paraissent pas très probants, et il écrit lui-même : « Il va sans dire que ces distinctions ne se présentent pas toujours d'une manière aussi schématique et souvent la réaction d'Herxheimer et la réaction d'intolérance pourront être combinées ». Il nous paraît plus simple de penser que dans un cas et dans l'autre, il n'y a que des variantes d'intoxication arsenicale. Nous avons vu d'ailleurs que l'arsenic donne volontiers des éruptions morbilliformes, scarlatiniformes, ortiées, etc., et l'action vaso-dilatatrice des arsenicaux est reconnue par tout le monde.

Mais nous avons malheureusement d'autres preuves

---

1. G. Milian, *la Réaction de Herxheimer* (*Paris médical*, 1913, 15 nov).

que le 606 est un composé arsenical toxique, ce sont les autopsies des cas de mort assez nombreux que ce médicament a occasionnés. On y rencontre des lésions qui rappellent les lésions de l'intoxication arsenicale, et la localisation de l'arsenic sur les centres nerveux y est démontrée.

C'est le cas du professeur Gaucher, mort après deux injections intra-veineuses de 0 gr. 60 de 606, par urémie due à la dégénérescence du rein.

Celui de Troisfontaines (de Liége), décès au quatrième jour. A l'autopsie on trouva une congestion intense des centres nerveux.

Celui d'Oltramare où la nécropsie révèle une leptoméningite chronique adhésive et la dégénérescence graisseuse du cœur.

Le cas d'Alemkvist, de Stockholm, est à noter. Deux jours après une injection intra-veineuse de 70 centigrammes de 606, le malade est pris de céphalée et de légers frissons. Le lendemain, il vomit et tombe sans connaissance ; le visage est cyanosé, le pouls petit, irrégulier. La mort survient le sixième jour. A l'autopsie on ne trouve que des hémorragies siégeant au cerveau. L'auteur conclut qu'il s'est produit une encéphalite aiguë hémorragique semblable à celle qu'on observe dans les maladies infectieuses, qu'on ne peut parler d'infection, étant donné l'absence de fièvre, et que le salvarsan a probablement joué un rôle provocateur en amenant une loca-

lisation cérébrale chez un homme alcoolique et surmené par des travaux intellectuels (1).

M. Balzer et Mlle Condat trouvent l'arsenic abondant dans le sang, l'urine et le liquide céphalo-rachidien d'un de leurs malades.

M. Caraven rapporte l'autopsie d'un sujet, où il trouva la dure-mère très vascularisée, le cerveau congestionné d'une façon intense, les reins rouges et mous, l'estomac avec un piqueté hémorragique diffus et deux larges ecchymoses.

Le cas de Fischer et aussi démonstratif : altérations graves du cerveau, œdème, ramollissement encéphalite aiguë hémorragique avec légère leptoméningite. Tous les organes ont subi une dégénérescence parenchymateuse et les muqueuses de l'estomac et de l'intestin sont parsemées d'écchymoses.

Kannengiesser trouve, à l'autopsie de l'un de ses malades, la dégénérescence graisseuse du myocarde, des reins, et du foie, des hémorragies multiples dans l'écorce.

Ou bien le cas de Tcherno-Schwartz et Halpeno où une femme atteinte de typhus exanthématique reçoit dans une veine 35 centigrammes de salvarsan et qui meurt trois heures après l'injection. A l'autopsie, on trouva une congestion intense *du cerveau*, des poumons, des reins et du foie.

---

1. *Münch. med. Woch.*, t. LVIII, 22 août 1911, n° 340.

On pourrait multiplier les observations, mais elles présentent toujours ou à peu près, les mêmes phénomènes et M. Émery écrit : « Devant la multiplication des faits, la répétition des mêmes symptômes, les constatations nécropsiques identiques, nous n'hésitons pas à déclarer que le générateur de ces lésions mortelles n'est pas l'infection syphilitique. On a parlé de coïncidence ; mais des coïncidences qui se répètent si souvent, et apparaissent toujours de la même façon sont plus que suspectes. Il est facile d'ailleurs de faire la description de ces accidents, car ils se reproduisent avec une régularité de date, d'évolution, de lésions histologiques, qui démontrent leur nature particulière et caractéristique... A la nécropsie, on trouve constamment une encéphalite aiguë hémorragique, très souvent des hémorragies viscérales, des ecchymoses muqueuses, une dégénérescence graisseuse des reins, du cœur et du foie. Coexistant généralement avec ces lésions aiguës, les auteurs notent une leptoméningite chronique, le plus souvent légère ».

Pour expliquer ces accidents, on invoque là préparation défectueuse du médicament et surtout l'imperméabilité méningée.

Il nous suffira de rappeler que ces lésions sont celles de l'intoxication arsenicale, au cours de laquelle on trouve à peu près constamment la dégénérescence graisseuse du foie, du cœur, des reins.

Nous retrouvons même le piqueté hémorragique intestinal. Certes, cliniquement, le tableau du choléra arsenical n'est pas réalisé, mais, ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, l'arséno-benzol est un composé arssnical organique, moins brutal dans son action que les composés minéraux et, si on peut ainsi parler, il est moins digestif et plus nerveux.

Les accidents de céphalée, de vomissements, de coma, nous paraissent devoir être rapportés à l'urémie cérébrale conséquence des lésions rénales.

Et avec notre maître le professeur Gaucher, nous considérons que les accidents nerveux du 606 sont des accidents d'intoxication arsenicale.

Le travail toxique de l'arsénobenzol peut d'ailleurs revêtir encore d'autres formes et se prolonger des mois et même des années, puisque tout dernièrement J. Kyrle (1) de Vienne rapportait un cas d'élimination d'arsenic dans l'urine trois ans et demi après une seule injection sous-cutanée de salvarsan. Cette observation très intéressante est reproduite *in extenso* dans *la Presse médicale*, 11 avril 1914, et M. Burnier qui la rapporte fait remarquer : « Que le salvarsan, en injection intra musculaire, peut séjourner un temps très long dans l'économie. Or, malgré le dépôt de salvarsan, il s'est produit une récidive généralisée, circonstance qui ne paraît pas

1. *Medizin. kliniks*, 1er mars 1914, t. X, n° 9, p. 368-369.

en faveur de la stérilisation idéale, ni même de l'action spécifique du salvarsan comme antisyphilitique. En effet, si l'on admet que le salvarsan a une action bactéricide directe, l'apparition de cette récidive généralisée ne s'explique pas.

» Au contraire, ces faits se comprennent si l'on accepte l'hypothèse de Finger: le salvarsan, comme les autres antisyphilitiques, ne détruit pas les spirochètes; il modifie seulement les tissus dans lesquels vivent ces spirochètes, ce qui empêche pour un certain temps la prolifération des spirochètes, quand cesse l'action modificatrice, les accidents reparaissent. »

Nous ne pouvons donc que conclure que l'arsénobenzol est un composé toxique, qu'il lèse les centres nerveux, dilate et probablement altère leurs vaisseaux.

Cette action du 606 chez des malades syphilitiques, peut-elle avoir des conséquences lointaines? L'observation que nous allons maintenant rapporter rend cette opinion vraisemblable, d'autant plus que pour beaucoup d'auteurs un malade traité par le 606 ne reçoit qu'un traitement antisyphilitique insuffisant.

OBSERVATION

Paralysie générale trois ans après le chancre chez un sujet traité par le salvarsan

Le nommé D... Rémy, âgé de trente-neuf ans, terrassier, vient consulter et est admis dans le service du professeur Gaucher, à l'hôpital Saint-Louis, salle Saint-Louis, lit n° 30, le 7 décembre 1913.

Antécédents personnels. — Pas de maladies de l'enfance ni de l'adolescence. Au cours de son service militaire en 1893, il a contracté une fièvre typhoïde assez sérieuse et une blennorragie.

En septembre 1910, le malade contracte un chancre induré de la verge (sillon balano-préputial), suivi de roséole, de céphalées intenses et de vertiges. Le malade consulte alors un médecin, et reçoit quatre injections intra-veineuses de salvarsan.

Disparition des accidents.

En juin 1912, apparition de maux de tête très violents, marqués surtout dans la journée. Le malade consulte un médecin, et reçoit une série d'injections hebdomadaires intra-fessières, vraisemblablement d'huile grise. Il n'y a pas d'amélioration et la céphalée persiste jusqu'à il y a trois semaines, date à laquelle elle disparaît sans traitement.

Il y a trois mois début de troubles visuels : le malade voit devant son œil gauche « deux fils de fer ». Quand il s'endort, il a des rêves, voit des châteaux, des fleuves, des paysages bizarres ; il lui semble planer dans les airs.

Comme il ne se comportait plus normalement dans son travail, son patron l'envoie à l'hôpital.

État actuel. — Le malade se présente comme un sujet bien musclé, d'un embonpoint satisfaisant, mais son teint est pâle. Il n'y a pas de symptômes d'éthylisme.

Le malade est calme, cause volontiers, donne assez sûrement les renseignements qu'on lui demande. Il se dit bien portant, mais sa syphilis le préoccupe beaucoup.

La mémoire est notablement diminuée, et la perte de mémoire porte sur les objets de première importance : objets mis à leur place habituelle et non retrouvés. Son chef d'équipe a noté cette modification et l'appelle « tête de linotte » ou « grand enfant », à cause de ses oublis.

Les réponses sont parfois un peu incohérentes lorsque l'entretien se prolonge, il y a des mots oubliés.

L'embarras de la parole est très marqué, il y a de l'achoppement.

L'écriture est modifiée assez peu au crayon, mais à la plume il y a une certaine maladresse.

L'état mental n'est pas très modifié, il existe cependant de l'euphorie. Changé de service à cause de ses bizarreries, le malade voit là une marque spéciale d'intérêt que l'administration préfectorale lui porte et il en est très satisfait.

Du côté du système nerveux, on note une inégalité pupil-

laire, la pupille droite est plus grande que la gauche, mais elles sont régulières. Les réflexes lumineux sont paresseux, mais non abolis, le réflexe à l'accomodation est normal. Il n'y a pas de paralysies des muscles de l'œil.

Les réflexes rotuliens sont exagérés des deux côtés, surtout à gauche. Les réflexes achilléens sont sensiblement normaux. Pas de signe de Babinski en extension. Ébauche de trépidation épileptoïde à gauche.

Pas d'incoordination des mouvements, pas de troubles du sens musculaire. Le malade met sans hésitation le doigt sur le bout de son nez.

Pas de troubles de sensibilité générale, ni subjective, ni objective.

Pas de troubles des réservoirs.

On fait le diagnostic de paralysie générale au début et on met le malade au traitement par des piqûres de benzoate de mercure.

Les symptômes psychiques de paralysie générale s'accusant, le malade est envoyé à Sainte-Anne, où il ne fait qu'un court séjour, puis est dirigé sur Bicêtre, où il se trouve actuellement comme paralytique général confirmé.

Cette observation est intéressante à beaucoup d'égards. Tout d'abord notre malade n'a guère reçu comme traitement de sa syphilis que le 606, et il ne paraît pas avoir subi l'atteinte d'une intoxication antérieure, éthylisme ou saturnisme par exemple. D'un autre côté, et ceci constitue le point important

de notre observation, la paralysie générale a débuté d'une façon extrêmement précoce chez notre sujet, trois ans et même moins après le chancre, car depuis longtemps déjà, avant qu'il ait été soumis à notre examen, le malade présentait des symptômes que l'évolution ultérieure permet de rattacher à la paralysie générale commençante (oublis, rêves, sensation d'être suspendu dans les airs, etc.). Nous ne venons pas dire ici que ce cas est unique, mais il est, du moins, extraordinairement rare. Certes, on a signalé des cas encore plus précoces de paralysie générale et sans remonter aux cas de Leneguy, Planchu (1), Raymond (2), Ehlers (3), Charcot (4), qui ont publié des cas survenus, un pendant la période secondaire de la syphilis, les autres deux ans, cinq ans et trois ans après l'infection, nous pouvons citer le cas de M. Queyrat, qui a récemment signalé un cas de paralysie générale chez un malade porteur d'accidents secondaires.

En janvier 1910, MM. L. Marchand et G. Petit (5) ont rapporté un cas de paralysie générale précoce ayant débuté deux ans après le chancre et qu'ils ont vérifiée à l'autopsie.

---

1. Planchu, *Lyon médical*, 1898, n° 23.
2. Raymond, *Paralysie générale juvénile* (*Sem. méd.*, janvier 1900).
3. Ehlers, Soc. de Derm. et Syph., 9 janv. 1908.
4. Charcot et Dutil, *Sur un cas de paralysie générale à début précoce* (*Mercredi médical*, 1892).
5. Marchand et Petit, *Rev. de Psychiâtrie*, janv. 1910, n° 1.

A propos de cette communication d'ailleurs, M. Roubinovitch (1) a publié une statistique fort intéressante. Dans 18 cas il a pu établir le laps de temps qui sépare la contamination chancreuse du début de la paralysie générale. Dans les deux tiers de ces cas la paralysie générale s'est déclarée entre douze et vingt et un ans après le chancre avec un maximum pour les douzième et quatorzième années. L'intervalle le plus court est de neuf ans.

M. Chaslin, dans son très récent *Traité de séméiologie mentale*, confirme cette manière de voir et place à la douzième année après le chancre le début le plus fréquent de la paralysie générale.

M. Gilbert-Ballet dit qu'il n'a jamais vu un intervalle de moins de six ans entre l'accident primitif et la paralysie générale, et notre maître le professeur Gaucher nous a enseigné n'avoir jamais observé une paralysie générale aussi rapide que celle de notre malade.

Il ne nous appartient d'ailleurs pas de prendre parti dans cette discussion psychiatrique, il nous suffit de retenir qu'une paralysie générale survenant deux ans et demi ou trois ans après le chancre est une chose rarissime, dont les cas sont comptés et dont des gens très compétents et très expérimentés disent n'avoir jamais rencontré d'exemple.

Mais il y a plus, quand la paralysie générale ap-

1. Roubinovitch, *l'Encéphale*, 1910, n° 1, p. 90.

paraît avant son heure, les auteurs se sont préoccupés de voir si une action favorisante ne lui a pas préparé la voie. Les intoxications ont été retenues comme ayant joué ce rôle et M. Launois, dans la thèse de son élève Passenaud (1), a expliqué l'apparition précoce d'une paralysie générale par l'intoxication saturnine à laquelle le sujet avait été soumis.

» Ces cas (les cas précoces), conclut Passenaud, surviendront chez des individus dont la syphilis aura été peu ou pas soignée, sujets névropathiques à hérédité plus ou moins chargée. A cela pourront s'ajouter différents facteurs étiologiques adjuvants, comme le saturnisme par exemple. »

Nous ne voudrions pas affirmer que le 606 a déterminé dans notre cas l'apparition de la paralysie générale, mais il ne nous paraît pas invraisemblable de supposer qu'il a peut-être pu en hâter l'apparition en appelant le virus syphilitique sur les centres nerveux et les vaisseaux qui les irriguent.

D'autres faits sont nécessaires pour infirmer ou confirmer cette hypothèse, et l'avenir seul nous dira si le salvarsan fait oui ou non le lit de la paralysie générale.

---

1. Passenaud, *Paralysie générale et tabes précoces.* Thèse de Paris, 1910.

CONCLUSIONS

1° Le salvarsan est dans une certaine mesure un médicament toxique ;

2° Cette toxicité n'est pas due aux défauts de la préparation, ni à la technique employée pour l'administration du produit ;

2° Cette toxicité est due avant tout et surtout à ce que ce produit est un composé arsenical un peu moins toxique et moins brutal qu'un composé arsenical minéral ;

4° Il a une prédilection marquée pour le système nerveux ;

5° Il favorise sûrement, dans certaines conditions, encore mal déterminées, l'apparition de complications nerveuses ; il provoque des névrites crâniennes dites « neurorécidives » ;

6° Il n'est pas invraisemblable qu'il puisse prédisposer aux complications nerveuses graves et tardives de la syphilis, à la parasyphilis ;

7° M. le Professeur Gaucher croit qu'il peut être un facteur de prédisposition dans un certain nombre

de localisations nerveuses, en particulier dans l'observation originale que nous rapportons ici :

« Paralysie générale progressive précoce trois ans après un chancre traité par le 606. »

M. le Professeur Gaucher croit que l'arsenic a eu un rôle prédisposant manifeste.

Le Président de la thèse,
E. GAUCHER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
F. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Abadie. — Annales de Dermatologie, I, 1913.

Achard. — Méningite aiguë syphilitique précoce (Bulletin et mémoires de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1912, 3e sér., XXXIV, p. 559).

Albertario. — Contributo clinico alto studio delli paralysi arsenicali (Gaz. med. Italiana. Torino, 1913, XLIX, p. 131).

Assmann. — Storungen des Nervensystems bei Salvarsan (Berl. klin. Wochenschrift, 1912, XLIX, p. 2346-2414).

– Deutsche med. Wochenschrift, 1911, n° 35.

Alexander. — Thèse de Breslau, 1889.

Astié. — Complications nerveuses dans le traitement de la syphilis par le 606. Thèse de Bordeaux, 1912, n° 40.

Axel-Jorgensen. — Ein fall tödlicher Arsenvergiftung bei behandlung von Gehirnsyphilis mit Ehrlich-Hata, 606 (Deutsche medizinische Wochenschrift, 1911, p. 372).

Azna. — Syphilis secondaire traitée par le 606; neuro-récidive dans les deux mois à type de méningite basilaire (Rivista clinica de Madrid, 1912, p. 253).

Benario. — Bemerkungen uber die haüfigkeit der neurorezidive nach salvarsan (Münchener mediz. Wochenschrift, 1912, LIX, p. 2172).

Bispal. — Salvarsan et accidents méningés (Arch. méd. de Toulouse, 1912, XIX, p. 225).

Bernardot. — Syphilis, salvarsan ; neurorécidive. Néosalvarsan. Intoxication grave (Annales de Dermatologie et Syphiligraphie, 1912, 5e, III, p. 714).

Bogdanoff. — Injurious influence of salvarsan upon central nervous system (Rousski Journ. Kojuyh i ven. Boleznici. Moscou, 1912, XXIII, p. 353).

Bornstein. — Schichsal des salvarsan ine Körper (Deutsche mediz. Wochenschrift, 1911, p. 112).

Brelet. — Médication arsenicale (Gaz. Hôp., 1911, n° 126).

Brodfeld. — Medikamentose Arsenvergiftung bei einem Syphilitikern (Medizinische klinik. Berlin, 1912, p. 2070).

Brouardel. — Thèse sur l'arsénicisme. Paris, 1896-1897, n° 176.

Cæsar. — Sieben fälle von cerbralen Erkrankungen nach Salvarsan (Dermatol. Zeitsch. Berlin, 1913, p. 569).

Camp. — Notes on cerebro-spinal fluid after Salvarsan (Journ. of. Ment. and Nerv. Diseases. New-York, 1912, XXXIX, p. 807).

Camus. — Toxicité du 606 pour les centres nerveux (Ann. des mal. vén., 1913, VIII, p. 1-7).

Carle. — Néosalvarsan ; hémiplégie tardive. Mort (Ann. mal. vén. Paris, 1913, p. 282).

— Des accidents dits neuro-récidives après le salvarsan (Lyon medical, CXX, p. 1393).

Casamajor. — Mineral poiseming affecting nervous system (Journ. Amer. med. Assoc. Chicago, 1913, p. 646).

Charcot et *Dutil.* — Sur un cas de paralysie générale à début précoce (Mercredi médical, 1892).

Chiari. — Myelitis nach 606 (Verhandl. d. Deutschen medizin. Gesells. Iéna, 1913, XVI, p. 155)

Cimbal. — Zur reaction des Nervensystems auf Salvarsan (Münch. med. Woch., 1912, p. 1402).

Corm. — Sur la répartition des toxiques dans l'organisme (Arch. Intern. de méd. légale. Bruxelles, 1911).

Desneux. — Accidents nerveux observés chez des syphilitiques après le traitement par le 606 (la Clinique. Bruxelles, 1911, XXV, p. 307).

Drew. — Accidents due to Salvarsan (the Lancet, 1913, p. 1290).

Dreyfus. — Nervöse spätreaktionen syphilitiker auf Salvarsan (Münch. med. Woch., 1912, LIX, p. 1027).

Ehrlich. — Berliner Klinische Wochenschrift, 1910, p. 2346.

Elkeley. — Distribution of arsenic in cadaver (Journ. Amer. Chemical Soc. Easton, 1913, XXXV, p. 483.

Émery. — Les Neuro-récidives (la Clinique, 15 mars 1912).

— Les Neuro-récidives (la Clinique, 1913, p. 18, 133 372).

— Résultats actuels de la salvarsanothérapie. Paris, 1912. Doin.

Engmann. — Study of spinal fluid in-100 cases of Syphilis ; investigation for arsenic after salvarsan (Jour. Am. med. Ass. Chicago 1913, l. XI, p. 735.)

Escande. — État méningo-encéphalique au cours de la syphilis secondaire traité par le néo-salvarsan (Gaz. des hôp. de Paris 1913, p. 184.)

Finger. — Uber die behandlung der Syphilis nach Ehrlich-Hatta (Wiener Klin. Woch., 1910, n° 47).

— Zur Frage der Neurorezidive (Wiener Klin. Woch. 1912, p. 589).

— Berliner Klin. Woch. 1911, p. 785.

Fischer et *Zernik.* — Berliner Klin. Wochens, 1911, p. 1555.

Fournier. — La Syphilis du cerveau. Paris, 1874.

Gaucher. — Dangers du 606 (Gaz. méd. de Paris 1911, p. 365).

— Acad. de Médecine, 31 octobre 1911.

— Presse médicale, 15 mai 1912.

Gaucher et *Levy-Frankel*. — Annales des mal. vénér. 1913, p. 3.

Gascard. — Deux cas d'empoisonnement (Journal de Pharm. et Chim., Paris 1913, p. 329).

Gebb. — Medizin. Klinik. 1912, p. 1423.

Geronne. — Neurotropie du salvarsan (Berl. Klin. Wochens, 1911).

Geronne et *Gutmann*. — Berliner. Klin. Wochens, 1911, p. 462.

Gougerot. — Accidents tertiaires précoces (Paris médical, 1913, p. 64).

Gordon. — Early paresis (Pennsyl. med. journ., 1912, v. XVI p. 362).

Gregory. — A case of cerebral syphilis six months after initial lesion (Rev. Neur. et Psych. Edimb., 1913, p. 257).

Hecren. — Akut hemorr. enceph. after 606 (Svensk. Lak. Sällsk. Forhandling, 1911).

Heuser. — Zur Neurotropie und Depot-wirkung des Salvarsans (Medizinische klinik, 1911, n° 15).

Jeanselme. — Méningite syphilitique aiguë de la période secondaire (Bull. Soc. med. Hôp. Paris, 1912, p. 566).

Jaeschke. — Uber Lahmungen nach Arsenik Intoxication. Thèse de Breslau, 1882.

Jakob. — Hirnbefeinden in Salvarsan-Tod (Zeitr. f. Gesamte Neurol. et Psych. Berlin, 1913. p. 189).

Juliasberg. — Spastische spinal erkrankung nach 606 (Munch. med. Woch., 1911, p. 1558).

Igersheimer. — Zur Frage der toxischen Wirkung Salvarsans (Zeitschrif f. Chemotherapie. Leipzig, 1912).

Imbert-Gourbeyre. — Des suites de l'empoisonnement arsenical. Paris, 1881.

Iwaschenzow. — Des phénomènes anaphylactoïdes après injections répétées intra-veineuses du salvarsan (Munchener med. Woch., 1912, n° 15.

Knobelmann.— Ein Fall von Meningitis syphilitica bei einem zwei jahrigen heredo-syphilitischen Madchen (Bericht über einige falle aus der Literatur Munchen, 1912).

Kohrs. — Fodesfall au akuter Encephalitis nach Salvarsan injektion (Munch. Med. Woch. 1914, p. 368).

Levy-Bing. — Manifestations nerveuses de syphylitiques traités par le 606 (Annales des mal. vénériennes 1911).

— Liquide céphalo-rachidien des syphilitiques traités par le 606 (Annales des mal. vénériennes. Paris 1912).

Lewin. — Traité de texicologie.

Lohe. — 8 mit 606 behandelte Fälle (Med. Klinik., 1911, p. 78).

Lorenz. — Effects of specific treatment on cerebrospinal fluid (Med. Record, N.-Y., 1912, p. 185).

Löwenstein. — Syphilitische pseudoparalyse (Berliner Klin. Wochens., 1913, p. 1777).

Lube. — Epileptiforme Anfälle nach 606 (Dermatol. Zeitschr. Berlin., 1913, p. 8).

Makrock. — Berliner Klin. Wochens., 1911, juillet.

Marchand. — Troubles encephaliques précoces après le salvarsan (Limousin Medic., 1913, p. 101).

Marik. — Arsenlähmungen (Wiener Klin. Woch., 1891, nº 31).

Marie. — Propriété des albumines du cerveau (C. R. Soc Biol. Paris, 1912).

— Meninges, syphilis et saturnisme (la Clinique, 1910).

Marschalks.— Untersuchungen über Salvarsan-Tod (Deuts. Med. Woch., 1912, p. 1222).

Martins (K.). — Lokalen Wirkungen von Salvarsan. Mediz. Klinik. Berlin, 1911, p. 346.

Mattauschek. — Salvarsan und Nervensystem (Med. Klinik. Berlin, 1913, p. 526.

Morel. — Neurotropisme du salvarsan (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 1913, p. 106).

Milian. — Accidents cérébraux et réaction d'Herxheimer (Bull. Soc. Fr. Dermat., 1912, p. 169).

— Réaction d'Herxheimer (Paris Médical, 15 nov. 1913).

Miskdjian. — La mort par le 606. Th. Paris, 1913.

Mouneyrat. — De la toxicité des arsenos employés en thérapeut. (C R. Ac. de Paris, 1912, p 284).

Muller. — Strassburger Medizin. Zeitung. 1912, sept. 8.

Neisser. — Traitement actuel de la syphilis (Ann. Mal. Vénér. 1913. p. 720).

Obermüller. — Arsenlähmungen (Berl. Klin. Wochens., 1913, p. 966).

— Annales Mal. Vénér., 1913, p. 352.

Passenaud. — Thèse de Paris. 1909-1910.

Pierret. — De l'action du 606 sur l'apparition du délire dans la paralysie générale (Rev. Méd. de Normandie, 1912, p. 322).

Pighieri. — Beitrag. z. chemischen Zusammensetzeing des Gehirns in P. G. (Bischem. Zeitsch. Berlin, 1912, p. 450).

Pinkus. — Ref. in. Journal of Cutaneous Diseases. 1913.

Popoud. — Ueber die veranderungen ein Rückenmarke des Meuschen nach acuter Arsenikvergiftung (Virchow's Archiv. CXIII, 2).

Port. — Unsere erfahrung mit. Salvarsan (Mediz. Klinik. 1911, p. 452).

Pottz. — Nervous diseases. Philad., 1913.

Purckhauer et *Mans.* — Ein Fall von Polynevritis mit Korsakow'scher Psychose, nach neosalvarsan, mit letalene Ausgang (Munch. med. Woch., 1914, n° 8).

Ravaut. — Les Réactions nerveuses tardives, observées chez certains syphilitiques traités par le 606 et la méningo-vascularite syphilitique (Presse médicale, 1912, n° 18).

Raymond. — Iconographie de la Salpêtrière, janvier 1897.

Renault (A.). — Société méd. des Hôpitaux, janv. 1912.

Rosenthal. — Berliner klin. Wochensch., 1912.

Roux. — Neurotropisme du salvarsan (Bull. Soc. méd. chir. de l'Indo-Chine, 1912, p 346).

Schos. — En Geval von paralytischer Form der Arsenicam Vergiftung oloor eine zur geringe Gift verursacht (Nederl-Fijdschr. v. Geneesk. Amsterd., 1912, p. 239).

Schmitt. — Weitere erfahrungen mit 606 (Deutsche med. Woch., 1912, n° 28).

Schmorl. — Encephalitis hemorragica nach Salvarsan (Jahresb. d. Gesells. f. Nat. u. Heilk. Dresden, 1912-1913, p. 162).

Schwartz. — Uber Neurorezidive nach Salvarsan (Saint-Petersbourg med. Zeitsch., 1911, p. 560).

— Saint-Petersbourg med. Zeitsch., 1912, p. 39.

Scolozuboff. — Paralysie arsenicale (Gaz. méd. Paris, 1885).

— Archives de physiol. normale et path., 1884, 2e sem., p. 323.

Seeligmüller. — Ueber Arsenlähmungen (Deutsche med. Wochensch., 1881, p. 185).

Sicard et Guttmann. — Réaction des nerfs craniens après l'emploi du 606 (Revue neurologique, 1912).

Sicard. — 606 et neurotropisme (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1911, 35, XXXI, p. 264, XXXII. p. 4-8).

Silbermann. — Deutsche Med. Wochenschr., 1888, p. 504.

Spiethoff. — 606 Und Nervensystem (Munch. Med. Woch., 1910, liv. p. 1086.

Starr. — Nervous diseases. Philad., 1913.

Tomasrewski. — Sur les cas de mort après injections intra-veineuses de 606 et 914 (Dermatol. Zeitschr., 1913).

Tschudi. — Les Arsenicophages.

Vedel. — Accidents neuroméningés graves tardifs, observés chez un syphilitique traité par le 606 et le mercure (Montpellier Médical, 1913, p. 133).

Vrain. — Contribution à l'étude de la paralysie générale à début précoce. Thèse de Paris, 1887.

Vulpian. — Leçons sur les maladies du système nerveux. Paris, 1879.

Walterhofer. — Personenlahmung nach salvarsan injektion (Mediz. Klinik , 1911, p. 140).

— Neurotoxische Wirkung der Salvarsan (Munch. med. Wochens., 1911, p. 390.

Wehner. — Spätluetische erscheinungen im fruhstadium der syphilis nach 606 (Munch, med. Woch., LVIII, p. 1724).

Wurtz. — In coll. Thoinot. Gilbert, vol. XI.

Zalozieckí — Zur Kentnis der Hirnnerven Stœrungen nach Salvarsan (Wiener Klin. Woch., 1912, p. 1115).

Imp. de la Faculté de Méd., H. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris — 2720-14